

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANE TOMÉ MACHADO

**LEVANTAMENTO RETROSPECTIVO DOS RESULTADOS REFERENTES
ÀS DOSAGENS DE VITAMINA D REALIZADAS NO BRASIL, NO ANO DE
2015**

CURITIBA

2016

ADRIANE TOMÉ MACHADO

**LEVANTAMENTO RETROSPECTIVO DOS RESULTADOS REFERENTES
ÀS DOSAGENS DE VITAMINA D REALIZADAS NO BRASIL, NO ANO DE
2015**

Artigo apresentado ao curso de Especialização em Análises Clínicas, do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de Especialista.

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Dayane Alberton.
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mayora Aita.

CURITIBA

2016

RESUMO

A vitamina D tem importante papel como regulador osteomineral, é envolvida nos processos de multiplicação e diferenciação celular, atua como fator antioncogênico, como na modulação da autoimunidade, entre outras funções. Diante da importância da vitamina D na manutenção da homeostasia fisiológica, o objetivo do trabalho foi realizar um levantamento do número de dosagens de vitamina D realizadas no Brasil no ano de 2015. **Métodos:** os dados sobre as dosagens de vitamina D realizadas no Brasil em 2015 foram obtidos no banco de dados do laboratório de apoio Diagnósticos do Brasil e compilados por região, mês, idade, sexo e concentrações das dosagens. **Resultados:** Um total de 767.866 exames de vitamina D foi realizado no ano de 2015, sendo que na região Sudeste, 400.000 resultados de dosagens de vitamina D foram gerados. De acordo com a classificação quanto aos níveis séricos de vitamina D, 40% dos resultados mostraram níveis de insuficiência de vitamina D (média: 26mg/dL), 43% apresentaram suficiência (média: 36mg/dL) e 17% dos resultados apontaram deficiência nos níveis da vitamina (média: 18mg/dL). Considerando o sexo e a faixa etária, mulheres com mediana de 50 anos apresentaram 40% de insuficiência, seguido de 18% de deficiência nos níveis de vitamina D, enquanto 37% e 15% dos homens apresentaram insuficiência e deficiência. No respectivo período de 2015, os níveis de deficiência de vitamina D se mantiveram abaixo dos níveis de suficiência e insuficiência. Porém, nos meses de julho até outubro, há uma tendência crescente nos valores de concentração de vitamina D que caracterizam um quadro de insuficiência e deficiência do hormônio na população. **Conclusão:** Mesmo o Brasil sendo um país com elevado índice de radiação UVB, o número de resultados de níveis de deficiência de vitamina D foi elevado e essa deficiência incide principalmente em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chaves: vitamina D, hipovitaminose, osteoporose.

RETROSPECTIVE SURVEY OF VITAMIN D RESULTS IN BRAZIL, IN 2015.

ABSTRACT

Vitamin D performs an important role as an osteomineral regulator, is involved in proliferation and cell differentiation processes, act as anti oncogenic factor, in autoimmunity modulation, among other functions. Due to the significance of Vitamin D in physiological homeostasis, the aim of this study was to perform a retrospective survey of the number of vitamin d dosages held in Brazil in 2015.

Methods: data on vitamin D dosage were obtained in Diagnósticos do Brasil – DB support laboratory database, separated by Brazilian regions, month of the year that the test were performed, age, gender and by the results distribution.

Results: A total of 767,866 vitamins D measurements were performed in 2015, where 400,000 results are from the Southeast region. According to the classification of the vitamin D results, 40% of the data showed insufficiency levels (average: 26 mg/dL), 43% were classified as sufficient (average:36 mg/dL) and 17% were deficient (average: 18 mg/dL). Considering gender and age, 40% of women around 50 years old showed vitamin D insufficiency, and 18% within the deficient levels of vitamin, while men presented 37% and 15% of insufficiency and deficiency respectively. In 2015, the percentage of deficiency vitamin D levels was below sufficiency and insufficiency. However, between July until October, is possible to see a crescent tendency in the vitamin D measurements which characterize a situation of insufficiency and deficiency of the hormone in population. **Conclusion:** Although Brazil has high incidence of UVB rays, the number of vitamin D deficiency levels was elevated and these numbers are more common in postmenopause women.

Keywords: vitamin D, hypovitaminosis, osteoporosis.

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D é um pró-hormônio esteroide sintetizado principalmente na pele por ação fotoquímica e atua juntamente com o paratormônio (PTH) no metabolismo ósseo e na homeostase do cálcio^{1,2}. Além do importante papel como regulador osteomineral, a vitamina D está envolvida na homeostase de vários processos extra-ósseos, como na multiplicação e diferenciação celular, como fator antioncogênico, modulação da autoimunidade, controle da pressão arterial, etc³.

A biossíntese endógena de vitamina D, responsável por 80 a 90% da concentração deste hormônio no organismo⁴, é iniciada com a conversão do 7-deidrocolesterol (7-DHC) localizado nas camadas profundas da epiderme, a pré-vitamina D₃. Essa primeira etapa de conversão ocorre devido à ação da radiação ultravioleta (UVB, 290-315 nm) oriunda do sol. A pré-vitamina D₃ é isomerada a vitamina D₃ ou colecalciferol, o qual é transportado para o fígado pela proteína ligadora de vitamina D (DPB). No fígado, a vitamina D₃ sofre hidroxilação no carbono 25 pela enzima 25-hidroxilase e o produto hidroxilado, a 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] é transportado pela DPB para os rins, onde é novamente hidroxilada pela ação da 1-alfa-hidroxilase, transformando-se na sua forma biologicamente ativa, a 1,25 dihidroxivitamina D [1,25 (OH)₂ D] ou calcitriol. A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos.^{5,6}

Além da biossíntese endógena, 10 a 20% da vitamina D necessária à função adequada do organismo são provenientes da dieta. As principais fontes dietéticas são a vitamina D₃ de origem animal, a qual está presente em peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão e a vitamina D₂ ou ergosterol de origem vegetal e presente em fungos comestíveis⁴.

Mesmo sendo a 1,25 dihidroxivitamina D [1,25 (OH)₂ D], a molécula biologicamente ativa, as dosagens laboratoriais quantificam a forma 25-hidroxivitamina D [25(OH) D]. Os principais motivos para a dosagem sérica de 25(OH) D são a sua elevada concentração, aproximadamente 1000 vezes maior quando comparada com 1,25 (OH)₂ D, bem como seu maior tempo de meia-vida (2 a 3 semanas) em comparação com o tempo de meia-vida de 4-6 horas da 1,25 (OH)₂⁷. Além disso, no caso de deficiência de 25-hidroxivitamina

D, existe um aumento compensatório na secreção do PTH, o que estimula o rim a produzir mais $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$. Assim, quando ocorre deficiência de vitamina D e queda dos níveis de 25(OH)D , as concentrações de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$ se mantêm dentro dos níveis normais e, em alguns casos, até mesmo mais elevadas⁸.

Considera-se que o nível esperado de 25(OH)D para manter a homeostasia do organismo corresponderia a concentração sérica necessária para manter o níveis adequados de PTH. Castro (2011) sugere que o platô para os níveis de PTH e de absorção de cálcio são atingidos com valores de 25(OH)D próximos a 20ng/mL , de forma que, segundo essa interpretação, os pontos de corte que melhor definem o estado de suficiência em 25(OH)D são: suficiência $>20\text{ng/mL}$; insuficiência $12\text{-}20\text{ng/mL}$; deficiência $5\text{-}12\text{ng/mL}$; deficiência grave $<5\text{ng/mL}$ ⁴. Já a diretriz da Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos orienta a utilização dos seguintes critérios para interpretação do grau de suficiência em 25(OH)D : deficiência $<20\text{ng/mL}$; insuficiência $21\text{-}29\text{ng/mL}$; suficiente $30\text{-}100\text{ng/mL}$ ⁴.

Diante do exposto acima, a exposição solar é um dos fatores cruciais para a síntese endógena de vitamina D. Mas, além dos períodos de baixa luminosidade, como o inverno, outros fatores relacionados à limitação da pele em absorver os raios solares tem contribuído para a baixa concentração sérica de vitamina D no organismo. Lichtenstein e colaboradores (2013) constataram que o uso de protetor solar fator 30 diminui em mais de 95% a produção de vitamina D ou 25(OH)D ; indivíduos da raça negra necessitam de 3-5 vezes mais exposição ao sol do que indivíduos caucasóides para produzirem as mesmas quantidades de vitamina D, devido a melanina que absorve os raios UVB e consequentemente diminui a disponibilidade desses fótons para a ativação de 7-DHC ³; a obesidade também é outro fator que diminui a concentração sérica de vitamina D, pois os adipócitos agem como depósitos desse hormônio lipofílico e liberam lentamente a vitamina D para o sangue, afetando a sua biodisponibilidade⁹. Outras condições, como pacientes após cirurgia bariátrica, doenças que levam à má absorção de nutrientes, insuficiência renal, anticonvulsivantes e drogas antirretrovirais aceleram o catabolismo da vitamina D e levam a diminuição da concentração de vitamina D no organismo³. Em crianças, essa deficiência de vitamina D pode causar

retardo no crescimento e raquitismo; em adultos a hipovitaminose D leva à osteomalácia, ao hiperparatiroidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose^{2, 10}.

O Brasil, apesar de sua localização geográfica em zona tropical, apresenta inúmeros casos de hipovitaminose D que está mais correlacionada com o envelhecimento em decorrência da limitada exposição aos raios solares, dieta inadequada e uso de muitos fármacos que comprometem a absorção e o metabolismo da vitamina D¹⁰. Diante deste quadro, o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento retrospectivo dos exames de vitamina D realizados no Brasil, no ano de 2015, por um laboratório de apoio de análise clínicas localizado em São José dos Pinhais, Paraná, a fim de avaliar algumas variáveis, como número de pedidos por região brasileira, os níveis de vitamina D na população estudada, o perfil do paciente (idade e sexo) que fizeram este exame e relação entre os períodos sazonais e os níveis de vitamina D.

2. MÉTODOS

- População avaliada

Este estudo empregou a base de dados referente a todos os exames de vitamina D que foram realizados no Brasil no ano de 2015 por um laboratório de apoio de análises clínicas (São José dos Pinhais, Paraná). Critérios de inclusão e exclusão não foram aplicados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sob número 53983616000000020.

- Dosagem de vitamina D 25-OH

A quantificação de vitamina D 25-OH foi realizada através de ensaio baseado em quimioluminescência (ARCHITECT/ABBOTT, Wiesbaden, Alemanha). Os valores de referência, baseados nas diretrizes do *Clinical Guidelines: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency. The Endocrine Society*, são: Deficiência: Inferior a 20,9 ng/mL; Insuficiência: 21,0 a 29,9 ng/mL; Suficiência: 30,0 a 100,0 ng/mL¹¹.

- Análises Estatísticas

O programa estatístico R (www.r-project.org) foi empregado para fazer a análise estatística descritiva.

3. RESULTADOS

O número total de exames de vitamina D realizados no Brasil durante o ano de 2015 foi de 767.866. Considerando as cinco regiões brasileiras, as regiões Sudeste, Sul e Nordeste realizaram o maior número de exames de vitamina D, ao redor de 400.000, 198.000 e 60.000 respectivamente (Figura 1).

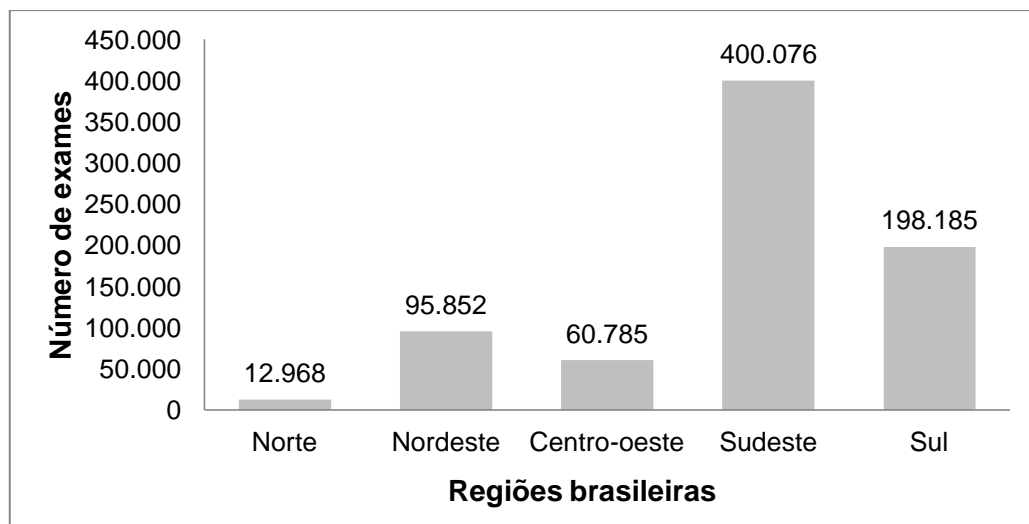


Figura 1. Número de exames de vitamina D realizados nas cinco regiões brasileiras no ano de 2015.

Essas três regiões são as mais populosas de acordo com as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), sendo a região Nordeste a mais populosa (57 milhões de habitantes) seguida por regiões Sudeste (46 milhões de habitantes) e Sul (29 milhões de habitantes) (Figura 2).

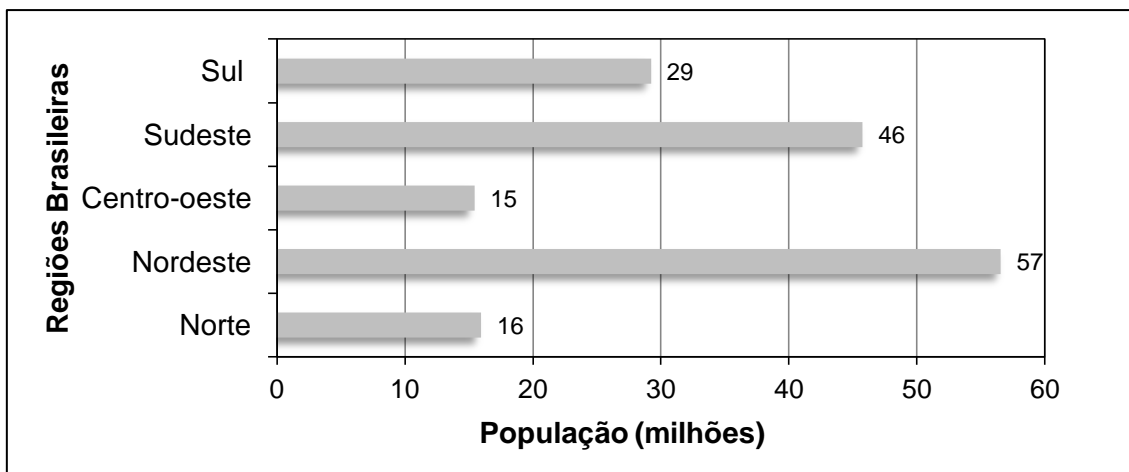


Figura 2. Número de habitantes por região brasileira de acordo com a estimativa do IBGE (2010)

Portanto, o estabelecimento da relação entre número de exames por população regional evidenciou que o Sudeste, Sul e Centro-oeste foram as regiões que realizaram o maior número de exames de vitamina D no ano de 2015 (Figura 3).

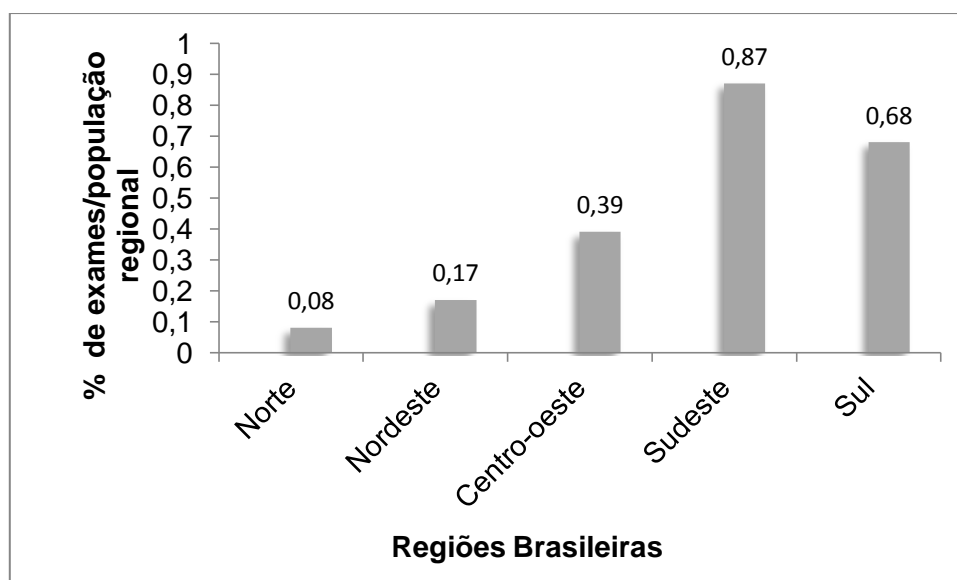


Figura 3. Porcentagem entre o número de exames de vitamina D realizados em 2015 e o número de habitantes de cada região brasileira.

Dentre os valores de vitamina D obtidos, 40% e 43% dos exames resultaram em concentrações de insuficiência e suficiência de vitamina D, com

valores médios de 26ng/mL e 36ng/mL, respectivamente. Já 17% da população apresentaram deficiência em vitamina D, com uma concentração média de 18ng/mL (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de concentração de vitamina D obtidos no Brasil em 2015

Valor de Referência¹¹	Concentração de Vit. D (ng/mL)*	Número de exames	Porcentagem de exames (%)
Deficiente ($\leq 20,9$ ng/mL)	18 (3 – 21)	133.752	17
Insuficiente (21 – 29,9 g/mL)	26 (21 - 29,9)	301.124	40
Suficiente (30 – 100 ng/mL)	36 (30 – 100)	330.945	43
101-299 ng/mL	135 (101-298)	1.639	0,2
Acima de 300ng/mL	320 (302-800)	406	0,05
Total	-	767.866	100

*valor de mediana (valor mínimo – valor máximo)

Ao agrupar os indivíduos com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D de acordo com as cinco regiões brasileiras, a região Sudeste e região Sul somaram 31% e 14% dos resultados que configuram insuficiência e deficiência de vitamina D, respectivamente (Figura 4). A suficiência em vitamina D foi obtida em 33% dos exames realizados na região Sudeste e Sul.

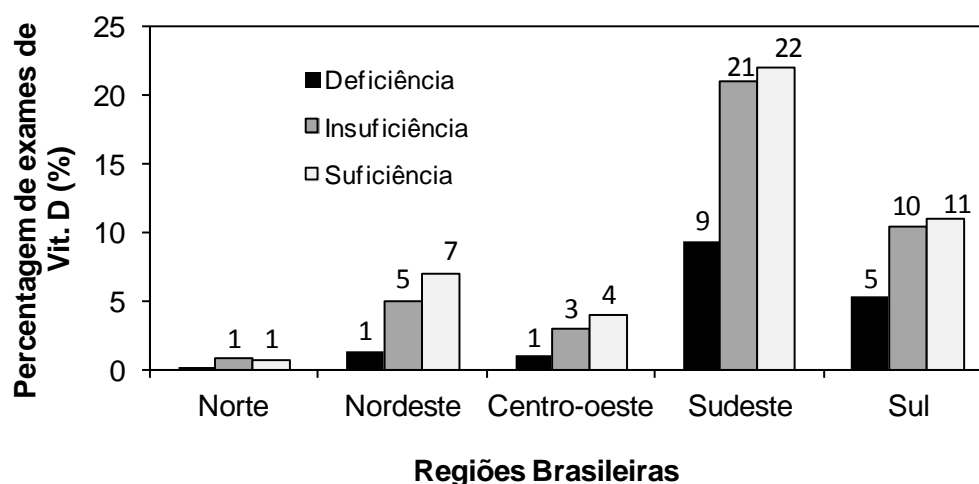


Figura 4. Percentagem de indivíduos com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D nas regiões brasileiras durante o ano de 2015.

Em relação à faixa etária e sexo dos indivíduos que realizaram o exame de vitamina D em 2015, foi detectado que 18% e 40% das mulheres com idade média de 50 e 49 anos apresentaram deficiência e insuficiência de vitamina D, respectivamente, enquanto outras 42% também com idade média de 49 anos mostraram níveis suficientes de vitamina D (Tabela 2). Cabe ressaltar que na Tabela 2, a soma de exames realizados por mulheres e homens totalizaram 743.491 e não 767.866. Essa diferença é devida a falha de informação quanto ao sexo do paciente, que foi inserido no sistema como indeterminado.

Tabela 2. Idade e sexo dos pacientes que realizaram exame de Vitamina D no ano de 2015.

Níveis de Vitamina D ¹¹	Idade (anos) *	Sexo	
		Mulher (%)	Homem (%)
Deficiente ($\leq 20,9$ ng/mL)	50 (1 – 85)	104.974 (18)	24.117 (15)
Insuficiente (21 – 29,9 g/mL)	49 (1-85)	231.031 (40)	60.561 (37)
Suficiente (30 – 100 ng/mL)	49 (1 – 85)	241.889 (42)	79.188 (48)
101-299 ng/mL	53 (1-85)	1.202 (0,2)	398 (0,05)
Acima de 300ng/mL	44 (5 – 85)	29 (0,01)	102 (0,01)
Total	-	579.125	164.366

*valor de mediana (valor mínimo – valor máximo)

Durante o ano de 2015, o número de exames que detectaram deficiência em vitamina D manteve-se abaixo quando comparado com os exames que detectaram suficiência e insuficiência (Figura 5). Além disso, foi possível detectar uma tendência crescente na solicitação de exames nos meses de julho, agosto, setembro e outubro que resultaram em concentrações de vitamina D que caracterizam quadro de insuficiência e deficiência em vitamina D. Por fim, observou-se que entre março e outubro, houve um aumento na porcentagem de exames que detectaram insuficiência, enquanto a porcentagem de exames que detectaram suficiência foi decrescente entre março e agosto (Figura 5).

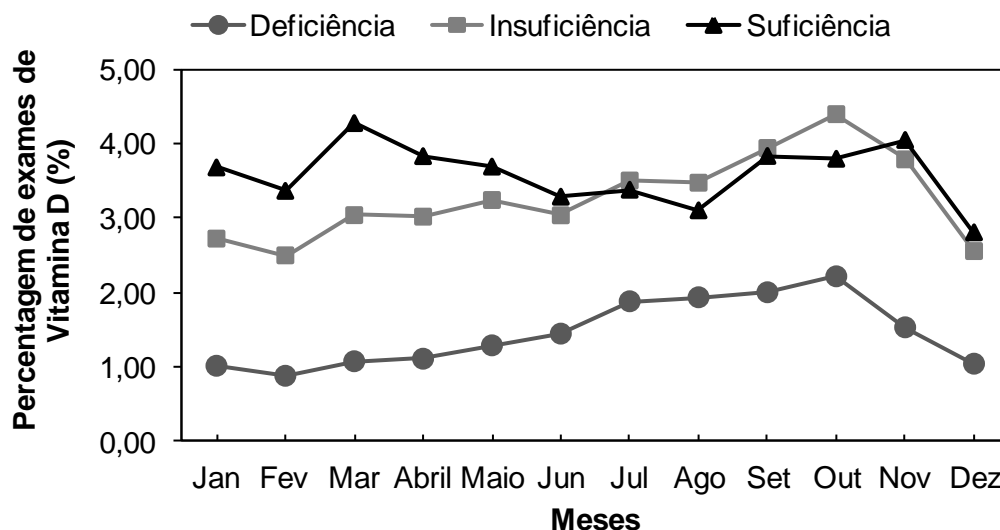


Figura 5. Resultados dos exames de Vitamina D solicitados por mês no ano de 2015

4. DISCUSSÃO

Do levantamento dos 767.866 exames de vitamina D realizados no Brasil durante o ano de 2015, 400.076 exames foram realizados na região Sudeste e 198.185 exames na região Sul, sendo que durante todo o ano, a porcentagem de exames que indicaram insuficiência e suficiência na população avaliada foi superior em relação à porcentagem dos exames que resultaram em deficiência. Cabe ressaltar que no período de julho a outubro, houve uma tendência crescente na porcentagem de exames que resultaram em deficiência de vitamina D, enquanto a porcentagem de exames que indicaram insuficiência aumentou, principalmente entre os meses de agosto e outubro. Estes resultados são esperados ao correlacionar a temperatura das regiões Sul e Sudeste nos diferentes meses do ano.

O Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) fornece mapas climatológicos dos trimestres mais quentes e frios do período de 1961 a 2009, baseando-se nas médias mensais e trimestrais calculadas para aquele período¹². Assim, o trimestre mais frio para região Sul e Sudeste e Nordeste é considerado junho, julho e agosto, sendo que o trimestre agosto, setembro e outubro também é o período mais frio para região Sudeste e Centro-oeste.

Cabe ressaltar que o número de exames realizados na região Nordeste (95.852 exames), onde o período de intensidade luminosa é maior, também pode ser considerado expressivo. Além disso, ao avaliar os níveis de vitamina D, 43%, 40% e 17% dos indivíduos apresentaram suficiência, insuficiência e deficiência, respectivamente, sendo que as porcentagens de exames, apontando insuficiência na região Sudeste e Sul, foram 21% e 10%, respectivamente, enquanto as porcentagens de exames que apontaram suficiência em vitamina D, para as mesmas regiões, foram 22% e 11%. Portanto, esses resultados indicam que além da exposição solar outros fatores provavelmente estão associados à solicitação de exames de vitamina D, tais como, obesidade, má absorção intestinal, doenças crônicas, alimentação inadequada, envelhecimento, etc.

Alguns estudos realizados com grupos específicos da população brasileira tem mostrado que com o avanço da idade, ocorre um decréscimo na concentração de vitamina D^{2,13,14}. Em estudo realizado em São Paulo, 71,2% de idosos institucionalizados com idade média de 76,6 anos, bem como 43,8% de idosos ambulatoriais com 79,1 anos possuíam valores de vitamina D menores do que o recomendado, sendo que as mulheres apresentaram valores menores quando comparados com os homens¹⁵.

No entanto, independente da insolação e condições de risco que levam a hipovitaminose D, é necessário um monitoramento constante dos níveis de vitamina D na população considerada saudável, conforme recomendado por Unger e colaboradores (2010)¹⁶. Estes autores realizaram um estudo na cidade de São Paulo com voluntários saudáveis, com idade entre 18 – 80 anos e mostraram uma alta prevalência, em torno de 77%, de indivíduos, com níveis de insuficiência em vitamina D após o período de inverno. Contudo, após o verão, 40% dos voluntários ainda apresentavam concentrações inapropriadas de vitamina D. Outro estudo realizado apenas com adolescentes saudáveis (16-20 anos) da cidade de São Paulo apontou que 60% desses adolescentes apresentavam um quadro de insuficiência em vitamina D, provavelmente devido à baixa ingestão de vitamina D¹⁷.

Em relação a faixa etária e sexo dos indivíduos que realizaram o exame de vitamina D no ano de 2015, os resultados mostraram que mais de 50% dos exames foram feitos por mulheres na faixa etária de 50 anos e 58% de

resultados indicaram deficiência e insuficiência em vitamina D, enquanto 42% apresentaram suficiência. Provavelmente, este grupo configura mulheres pós-menopausa que necessitam de suplementação de vitamina D. A menopausa (do grego mens = mês; pausis = pausa) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como a parada permanente da menstruação em consequência da perda definitiva da atividade folicular ovariana ocorrendo na maioria dos países industrializados, em torno dos 50 anos de idade (48 - 52 anos). Admite-se que já deva ter ocorrido um período de pelo menos 12 meses de ausência do fluxo, após a sua ocorrência, para que seja considerada como a última menstruação¹⁸. A deficiência estrogênica causada pela menopausa é considerada um dos principais fatores de risco para osteoporose em mulheres, uma vez que a menor produção estrogênica acarreta um menor estímulo de PTH e consequentemente ao déficit de vitamina D, diminuindo a absorção de cálcio no intestino^{19, 20}. A relação entre pós-menopausa e deficiência de vitamina D foi evidenciada em um estudo realizado com pacientes ambulatoriais da cidade de Recife, que resultou em uma alta prevalência de hipovitaminose D em mulheres na pós-menopausa²¹.

5. CONCLUSÃO:

Neste levantamento dos exames de dosagem de vitamina D sérica realizados no Brasil em 2015 por um laboratório de Análises Clínicas de apoio ficou claro que mais de 58% da população, caracterizada por mulheres com mediana de 50 anos apresentaram insuficiência e deficiência de vitamina D no organismo e que 42% são suficientes. Além disso, houve uma tendência crescente na realização de exames entre os meses de julho e outubro, principalmente na região Sudeste e Sul. Enfim, por mais que nosso trabalho apresente uma limitação quanto as informações disponíveis para serem avaliadas, podemos inferir que apesar do Brasil ser considerado um país com clima tropical/subtropical, o número de exames de vitamina D é elevado e isso correspondeu a um perfil específico de paciente, mulheres na pós-menopausa. Essas mulheres, devido à susceptibilidade à osteoporose, devem ser

rigorosamente monitoradas em relação à suplementação da dieta com vitamina D para manterem níveis de suficiência desse hormônio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) COSTANZO, P. *et al.* Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D em jovenes sanos y su asociación com La radicion ultravioleta en Buenos Aires, **Medicina (Buenos Aires)**, 71, p. 336-342, 2011.
- 2) MAEDA, Sergio S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, p.411-433, 2014
- 3) LICHTENSTEIN, Arnaldo *et al.* Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista Associação Médica Brasileira**. p.495–506, 2013
- 4) CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq.Bras.Endocrinol. Metab.** p.566-575, 2011.
- 5) SANTOS, H.L.B.S.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. **Rev.Bras.Alerg.Imunopatol.** vol 35, nº1, 2012.
- 6) SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arq.Bras.Endocrinol. Metab.** p.625- 633, 2009.
- 7) PREMAOR, M.O.; FURLANETTO T.W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq.Bras.Endocrinol.Metab.** vol 50 nº1, 2006.
- 8) ALVES, Marcia *et al.* Vitamina D–importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. P.32-39, 2013
- 9) BARCHETTA, Ilaria *et al.* Hypovitaminosis D is Independently Associated with Metabolic Syndrome in Obese Patients. **Journal PLOS ONE**, V.8, Jul. 2013.
- 10) SANTOS JUNIOR, E.P. *et al.* Epidemiologia da deficiência de vitamina D. Revista Científica do ITPAC, **Araguaína**, v.4, n.3, Pub.2, Julho 2011.
- 11) HOLICK, M.F. *et al.* Clinical Guidelines: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency. **The Endocrine Society**, 2011.
- 12) INMET - INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA, Brasília, DF. Disponível em <<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=clima/mestempo>>. Acesso em 17 de julho de 2016.
- 13) CAMARGO, Marília B.R. *et al.* Modifiable factors of vitamin D status among a Brazilian osteoporotic population attended a public outpatient clinic, **Arq Bras Endocrinol Metab**. 58/5, p. 572 - 582, 2014.
- 14) ELOI, M. *et al.* Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil. **Journal Osteoporosis International**,v.27, 2016.

- 15) SARAIVA, Gabriela L. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de Vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 51/3, 2007.
- 16) UNGER, Mariana D. et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? **Journal of ESPEN, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism** 29, p.784 -788, 2010.
- 17) PETERS, Barbara S.E.P. et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents, **Annals Nutrition and Metabolism.** v.54. p.15–21, 2009.
- 18) ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa. **Serie de Informes Técnicos**, n. 866, Ginebra, 1996.
- 19) PAIVA, Lúcia C. et al. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos., **RBGO.** v. 25, nº 7, p.507-512, 2003.
- 20) GALLAGHER, J.C . RIGGS, B.L, H. F. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, nº 51, V. 6, p.:1359-64, 1980.
- 21) BANDEIRA, Francisco. et al, Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 54/2, p. 227-232, 2010.

